

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-22225

⑤ Int.Cl.³A 61 K 31/415
47/02
47/10

識別記号

ACL

J
J

庁内整理番号

7475-4C
7417-4C
7417-4C

④ 公開 平成2年(1990)1月25日

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全3頁)

⑭ 発明の名称 胃酸分泌抑制剤含有固型製剤

⑮ 特 願 昭63-172462

⑯ 出 願 昭63(1988)7月11日

⑰ 発 明 者 青 木 茂 岐阜県羽島郡岐南町徳田597-1 エスポア岐南1-A
 ⑱ 発 明 者 上 杉 恵 三 愛知県丹羽郡扶桑町大字南山名字宮西157
 ⑲ 発 明 者 中 村 正 宏 岐阜県羽島郡川島町竹早町2 エーザイ独身寮
 ⑳ 発 明 者 佐 伯 保 治 茨城県つくば市梅園2-23-20
 ㉑ 発 明 者 栢 野 正 則 岐阜県羽島郡川島町竹早町2 エーザイ家族寮102
 ㉒ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
 ㉓ 代 理 人 弁理士 古 谷 馨

明 細 書

1. 発明の名称

胃酸分泌抑制剤含有固型製剤

2. 特許請求の範囲

1. 胃酸分泌抑制剤に酸化マグネシウム及びマンニトールを配合してなることを特徴とする胃酸分泌抑制剤含有固型製剤。
2. 胃酸分泌抑制剤がベンズイミダゾール系化合物である請求項1記載の固型製剤。
3. ベンズイミダゾール系化合物が2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩である請求項2記載の固型製剤。
4. 酸化マグネシウム及びマンニトールの配合量が、胃酸分泌抑制剤1重量部に対して、酸化マグネシウム0.2～5重量部及びマンニトール1.5～5重量部である請求項1～3のいずれかに記載の固型製剤。
5. 固型製剤が錠剤、カプセル剤又は顆粒剤で

ある請求項1～4のいずれかに記載の固型製剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は安定化された胃酸分泌抑制剤含有固型製剤に関する。

(従来の技術及び発明が解決しようとする課題)

最近開発されつつある H⁺-K⁺ATPase 阻害作用を有するベンズイミダゾール系化合物は、胃酸分泌を強力に抑制する消化性潰瘍治療剤である。その作用は強力かつ持続的であるため、シメチジン等のヒスタミンH₂受容体拮抗剤に変わる次世代の消化性潰瘍治療剤として注目を浴びている。特に、2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩の胃酸分泌抑制作用は強力かつ作用持続時間が適度であることが動物実験で確かめられており、临床上の有用性が期待されている。しかしながら、上記ベンズイミダゾール系化

化合物の安定性は悪く、特に加温条件下及び酸性～中性域の水溶液中では速やかに分解し、著しく着色する。従って、これらの化合物を経口投与形態に製剤化するに当たっては、これらを適切に安定化する必要がある。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、胃酸分泌抑制剤の安定化を目指して鋭意検討を続けた結果、胃酸分泌抑制剤に酸化マグネシウムとマンニトールを配合すると上記の課題が解決できることを見出し本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、胃酸分泌抑制剤に酸化マグネシウム及びマンニトールを配合してなることを特徴とする胃酸分泌抑制剤含有固型製剤を提供するものである。

本発明において、胃酸分泌抑制剤とは加温条件下及び酸性～中性域の水溶液中で速やかに分解し、著しく着色する胃酸分泌抑制剤であって、例えばベンズイミダゾール系の化合物である2-〔〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メ

チルビリジソン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩等が挙げられる。

本発明において、酸化マグネシウム及びマンニトールは、それぞれ通常、市販のものを使用すればよい。また本発明の固型製剤中の酸化マグネシウム及びマンニトールの配合量は、胃酸分泌抑制剤1重量部に対し、酸化マグネシウム0.2～5重量部、マンニトール1.5～5重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。また、必要に応じて結晶セルロースなどの賦形剤を添加してもよい。

本発明の固型製剤は、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤等、通常、人に経口投与されるいずれの剤形をもとることができる。

本発明の固型製剤は従来の製剤の製造方法と同様の方法により製造することができる。例えば錠剤の場合、流動床造粒あるいは転動造粒などの方法で造粒し、打錠して錠剤とすればよい。
(実施例)

以下、本発明を実施例で詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

2-〔〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルビリジソン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩(以下化合物Aと呼ぶ)10gに酸化マグネシウム2g、マンニトール50gを混合したものに、エタノール20gを加えて造粒した。そのものを40℃にて4時間乾燥させ、20メッシュのふるいで整粒したのちに、ステアリン酸マグネシウム0.5gを加えて混合し、単発打錠機で製錠し、錠剤を得た。

実施例 2

実施例1において、酸化マグネシウム2gの代わりに酸化マグネシウム5gを使用した以外は実施例1と同様にして錠剤を得た。

実施例 3

実施例1において、酸化マグネシウム2gの

代わりに酸化マグネシウム10gを使用した以外は実施例1と同様にして錠剤を得た。

対 照 例 1

化合物A 10gに酸化マグネシウム10gを混合したものにエタノール10gを加えて造粒した。そのものを40℃にて4時間乾燥させ、20メッシュのふるいで整粒したのちに、ステアリン酸マグネシウム1gを加えて混合し、単発打錠機で製錠し、錠剤を得た。

実施例 4

化合物A 10gにマンニトール15g、酸化マグネシウム10gを混合し、ヒドロキシプロピルセルロース2gをエタノール10gに溶解した液を加えて造粒し、40℃で4時間乾燥した。その後20メッシュのふるいで整粒した後、ステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、単発打錠機で製錠し、錠剤を得た。

実施例 5

実施例4で酸化マグネシウム10g、ヒドロキシプロピルセルロース2g、エタノール10gの

代わりに、酸化マグネシウム30g、ヒドロキシプロピルセルロース6g、エタノール15gを使用した以外は実施例4と同様にして錠剤を得た。

実施例 6

実施例4でマンニトール15g、酸化マグネシウム10g、ヒドロキシプロピルセルロース2g、エタノール10gの代わりに、マンニトール30g、酸化マグネシウム50g、ヒドロキシプロピルセルロース10g、エタノール50gを使用した以外は実施例4と同様にして錠剤を得た。

(発明の効果)

本発明の効果を以下の試験例により説明する。

試験例 1

実施例1, 2, 3及び対照例1で得た錠剤をガラスビンに入れ、冷所(5℃以下)及び55℃条件下で密栓を施し、また25℃RH75%及び40℃RH75%の条件下では開放して、それぞれ10日間放置した。

その外観変化の結果を表1に示す。

表1に示す結果より明らかな如く、酸化マグ

ネシウムにマンニトールを配合することにより、外観変化は著しく改善された。

表 1

	冷 所	25℃RH75%	40℃RH75%	55℃
実施例1	白(－)	淡黄(＋)	褐色(＋)	淡黄(±)
" 2	白(－)	淡黄(＋)	褐色(＋)	淡黄(±)
" 3	白(－)	淡黄(±)	黄土(＋)	白(－)
対照例1	白(－)	黄土(＋)	黒(＋)	淡黄(±)

－…変化なし

±…冷所と比較して若干の変化が認められる

＋…変化が認められる

＋…かなり変化が認められる

＋…著しい変化が認められる

試験例 2

実施例4, 5, 6で得た錠剤をガラスビンに入れ、冷所(5℃以下)及び55℃条件下では密栓を施し、40℃RH75%条件下では開放にして、それぞれ10日間放置した。

その外観変化の結果を表2に示す。

表2に示す結果より明らかな如く、酸化マグネシウムとマンニトールを適度な割合で配合することにより、外観変化が著しく改善された。

表 2

	冷 所	40℃RH75%	55℃
実施例4	白(－)	黄土(＋)	淡黄(±)
" 5	白(－)	淡黄(＋)	白(－)
" 6	白(－)	淡黄(±)	白(－)

－, ±, ＋は表1参照